

TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

A Via Verde da Sépsis e a Estabilização Hemodinâmica de Doentes em Choque Séptico

Filipa Cristina Luís Simões (14803)

JUNHO'2018

TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

A Via Verde da Sépsis e a Estabilização Hemodinâmica de Doentes em Choque Séptico

Filipa Cristina Luís Simões (14803)

Orientado por:

Dr^a Sandra Carmo Pereira

JUNHO'2018

RESUMO

A sépsis e o choque séptico são patologias que comportam uma elevada taxa de mortalidade.

A utilização de protocolos como a Via Verde da Sépsis permitem uma abordagem diagnóstica e terapêutica mais eficaz a vários níveis. Este algoritmo é composto por 4 passos sequenciais, sendo o último deles (“avaliação avançada e terapêutica”) particularmente importante na estabilização hemodinâmica de doentes em choque séptico. O protocolo preconiza a utilização de substâncias farmacológicas, como a fluidoterapia, que permitam reverter a hipotensão.

Se o perfil hipotensivo persistir após a administração de fluidos, recorre-se a vasopressores, como as catecolaminas, que têm sido objecto de debate na comunidade científica nas últimas décadas. A noradrenalina é actualmente o vasopressor de primeira linha, sendo a dopamina e a adrenalina menos utilizadas, por se associarem a mais efeitos adversos.

Em caso de falência dos vasopressores, considera-se a adição de agentes inotrópicos para reverter a hipoperfusão tecidual e em caso de agravamento clínico após estas terapêuticas, é possível utilizar corticosteróides.

Palavras-chave: via verde, sépsis, choque séptico, fluidoterapia, vasopressores, inotrópicos

ABSTRACT

Sepsis and septic shock are pathologies that carry a high mortality rate.

The use of protocols such as the green pathway of sepsis allows a better diagnostic and therapeutic approach in several levels. This algorithm is composed of 4 sequential steps, the latter one (“advanced evaluation and therapeutics”) being particularly important in the hemodynamic stabilization of septic shock patients. The protocol recommends the use of pharmacological substances, such as fluids, which correct the hypotension.

In case of fluid resistance, one can use vasopressors, for instance catecholamines, which have been the subject of debate in the scientific community in recent decades. Noradrenaline is currently the first line vasopressor, with dopamine and adrenaline being less used, because of their association with significant adverse effects.

If an appropriate response cannot be obtained with the use of vasopressors, one should consider the addition of an inotropic agent to reverse the hypoperfusion of tissues. In case of clinical worsening after high doses of this medications, corticosteroids may be tried.

Keywords: green pathway, sepsis, septic shock, fluids, vasopressors, inotropics

Nota: O Trabalho Final exprime a opinião da autora e não da FML.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	4
DA SÉPSIS AO CHOQUE SÉPTICO.....	4
INCIDÊNCIA E MORTALIDADE	5
A VIA VERDE DA SÉPSIS	5
ESTABILIZAÇÃO HEMODINÂMICA AVANÇADA.....	8
• FLUIDOTERAPIA	8
• VASOPRESSORES	9
• INOTRÓPICOS	11
• CORTICOSTERÓIDES	12
LIMITAÇÕES DA VIA VERDE DA SÉPSIS	12
IMPLANTAÇÃO DA VIA VERDE DA SÉPSIS EM PORTUGAL	13
CONCLUSÃO	14
AGRADECIMENTOS.....	15
ANEXO	16
BIBLIOGRAFIA.....	17

INTRODUÇÃO

O presente artigo de revisão visa reunir informação científica relativamente à Via Verde da Sépsis, enfatizando a estabilização hemodinâmica avançada de doentes em choque séptico, com recurso a fluidoterapia, vasopressores e inotrópicos. Outro objectivo deste trabalho é analisar a implementação da Via Verde da Sépsis em Portugal e discutir as suas vantagens e limitações.

DA SÉPSIS AO CHOQUE SÉPTICO

Sépsis é um termo muitas vezes usado de forma generalizada, para definir patologias que se associam a infecções com consequências inflamatórias sistémicas e disfunção de um ou mais órgãos. Caracteriza-se por uma resposta inflamatória desregulada e não adaptativa a um agente patogénico.¹ Essa resposta inflamatória é sinalizada pelo conceito de SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*), que é composta por 4 critérios, a saber: frequência cardíaca superior a 90 bpm, frequência respiratória superior a 20 cpm ou PaCO₂ inferior a 35 mmHg, contagem leucocitária inferior a 4000/mm³ ou superior a 12000/mm³ e temperatura corporal superior a 38 °C ou inferior a 36 °C.² O preenchimento de dois ou mais destes critérios define a SIRS, que outrora foi bastante contestada por haver doentes que apresentavam os critérios, mas que não tinham sépsis, isto é, padeciam de uma mera infecção sem disfunção de órgão. Hoje em dia dá-se primazia a critérios de disfunção de órgão para diagnosticar uma sépsis, sendo o *score* SOFA³ (*sepsis-related organ failure assesment*) o mais recentemente implementado.

Alguns autores utilizam a designação sépsis grave, que não é mais do que uma sépsis com disfunção de órgão, que se poderá traduzir em hipoxemia arterial, acidose láctica, oligúria, trombocitopenia ou alteração do estado mental.⁴

Já o choque séptico pressupõe alteração da perfusão tecidual, associada a hipotensão arterial persistente⁵ e refractária à administração de fluidoterapia de 30 mL/kg de peso corporal.⁶ O choque séptico é considerado um subtipo de choque distributivo, também designado de choque “quente” ou hiperdinâmico”. Clinicamente, os doentes apresentam-se taquicárdicos, quentes ao toque e com pulsos periféricos amplos. Fisiopatologicamente, as endotoxinas das paredes bacterianas danificam directamente o endotélio, fazendo com que haja libertação de substâncias vasodilatadoras, como óxido nítrico e histamina, bem como o aparecimento de citocinas pró-inflamatórias e espécies reactivas de oxigénio, que perpetuam a permeabilidade vascular. A combinação de vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular resulta na diminuição de perfusão.⁷ Significa, portanto que apesar de existir um débito cardíaco normal ou até aumentado, o consumo de oxigénio estará diminuído.⁸

INCIDÊNCIA E MORTALIDADE

Apesar de todos os esforços envergados para diagnosticar e tratar prontamente um paciente com sépsis, a incidência e o número total de mortes, continuam a aumentar, apesar da taxa de mortalidade estar a diminuir,⁹ o que significa que o número de mortes não aumentou tanto quanto a incidência.

Em 2014, um estudo prospectivo em Unidades de Cuidados Intensivos portuguesas revelou que 43.9% dos doentes admitidos nestas unidades estavam infectados e que metade entrara em choque séptico. O ponto de partida respiratório, quer por pneumonia, quer por traqueobronquite, foi o principal foco de infecção, seguindo-se o ponto de partida abdominal e em terceiro lugar o urinário. Relativamente à mortalidade, verificou-se que na sépsis esta fora de 20.8%, na sépsis grave a mesma subiu para 30.7% e no choque séptico foi de 48.8%.¹⁰

O aumento de incidência destas patologias é atribuído à maior prevalência de doenças crónicas em populações cada vez mais envelhecidas, mas também à emergência de microrganismos resistentes a antibióticos e à crescente utilização de terapêuticas imunossupressoras.¹¹

A VIA VERDE DA SÉPSIS

Face a esta mortalidade exuberante e até comparável à do enfarte agudo do miocárdio (EAM) e à do acidente vascular cerebral (AVC), a Direcção Geral de Saúde (DGS), à semelhança do que já tinha estabelecido para estas duas patologias, implantou também um protocolo terapêutico para o combate à sépsis. O mesmo entrou em vigor em 2010 e foi designado de Via Verde da Sépsis (VVS), tendo sido convertida para o formato de Norma de Orientação Clínica (NOC) em 2016 e actualizada recentemente em 2017. Com este protocolo, a DGS procurou estabelecer uma abordagem terapêutica precoce, universal e optimizada, que permitisse não só diminuir a mortalidade da sépsis e do choque séptico, como também racionalizar os custos e os recursos das instituições prestadoras de cuidados de saúde.¹²

Concretamente a Via Verde da Sépsis refere que todos os serviços de urgência (SU) devem ter uma equipa de VVS, constituída no mínimo por um médico e um enfermeiro. Além disso, propõe a classificação dos SU em nível 1 ou nível 2, consoante disponham de um serviço de medicina intensiva, apoio laboratorial e um serviço de radiologia disponíveis 24 horas por dia. O SU do Hospital Santa Maria é assim definido de nível 2, o que na prática significa que todos os procedimentos da VVS são realizados no próprio hospital, sem necessidade de transferência inter-hospitalar de doentes.¹³

O protocolo da VVS, que se encontra em anexo, é composto por quatro passos sequenciais: identificação precoce de caso suspeito de VVS, identificação de caso confirmado de VVS,

cumprimento do algoritmo básico de terapêutica e execução do algoritmo avançado de terapêutica.

O primeiro passo consiste na identificação precoce de um caso suspeito VVS, quer durante a triagem no SU, quer durante o transporte hospitalar por equipas de emergência médica. De salientar que a os critérios de VVS são adicionados à triagem de prioridades (Manchester), não substituindo este sistema de triagem. O caso suspeito é definido pela presença de um critério de presunção de infecção e por, pelo menos, um critério associado a inflamação sistémica. Os mesmos são apontados nas tabelas seguintes.

Tabela 1 – Critérios de Presunção de Infecção

a)	Alteração da temperatura + Cefaleias
b)	Alteração da temperatura + Confusão e/ou Diminuição aguda do nível de consciência
c)	Alteração da temperatura + Dispneia
d)	Alteração da temperatura + Tosse
e)	Alteração da temperatura + Dor abdominal, distensão ou diarreia
f)	Alteração da temperatura + Icterícia
g)	Alteração da temperatura + Disúria ou polaquiúria
h)	Alteração da temperatura + Dor lombar
i)	Alteração da temperatura + Sinais inflamatórios cutâneos extensos
j)	Critério clínico do responsável

(adaptado da Norma 010/2017 – DGS)

Tabela 2 – Critérios de inflamação sistémica

a)	Confusão e/ou alteração do estado de consciência
b)	Frequência Cardíaca > 90 bpm com tempo de repleenchimento capilar aumentado
c)	Frequência Respiratória > 22 cpm

(adaptado da Norma 010/2017 – DGS)

Após a identificação de um caso suspeito, segue-se para o passo posterior, que compreende a identificação de um caso confirmado VVS. Este segundo passo traduz-se num caso suspeito de VVS associado à inexistência de critérios de exclusão e aliado à presença de, pelo menos, um critério de gravidade. Estes critérios são registados nas tabelas subsequentes.

Tabela 3 – Critérios de Exclusão da VVS

a)	Doença cerebrovascular aguda
b)	Doente sem reserva fisiológica para medidas avançadas de diagnóstico e terapêutica
c)	Estado de mal asmático
d)	Gravidez
e)	Hemorragia digestiva ativa
f)	ICC descompensada / Síndrome coronária aguda
g)	Politrauma / Grandes queimados

(adaptado de Norma 010/2017 – DGS)

Tabela 4 – Critérios de Gravidade

a)	Hiperlactacidemia > 2 mmol/l
b)	Hipotensão arterial (TAs < 90 mmHg)
c)	Hipoxemia (PaO ₂ < 60 mmHg em ar ambiente ou P/F < 300 mmHg)

(adaptado de Norma 010/2017 – DGS)

Finalizada a identificação de caso suspeito e confirmado, avança-se para o terceiro passo, que se prende com a execução do algoritmo básico de avaliação e terapêutica. Este pressupõe medidas básicas de estabilização hemodinâmica, identificação microbiológica e terapêutica antibiótica. Para cada procedimento descrito existe um tempo máximo para a sua execução, como pode ser observado na tabela seguinte. O célere início da antibioterapia é essencial, uma vez que, por cada hora de atraso na sua administração, existe uma redução de 7.6% na sobrevivência.

Tabela 5 – Avaliação Básica e Terapêutica

Procedimento	Tempo máximo para execução
a) Administração de até 20-30 ml/Kg de cristalóide	15 min
b) Administração de oxigénio	15 min
c) Gasometria arterial com lactato	15 min
d) Hemoculturas	60 min
e) Outros exames microbiológicos consoante foco infeccioso	60 min
f) Antibioterapia adequada	60 min
g) Avaliação laboratorial	60 min
h) Identificação (confirmada ou presumida) do foco	60 min

(adaptado de Norma 010/2017 – DGS)

Realizados os procedimentos inerentes ao terceiro passo, surge o quarto e último passo, que integra o algoritmo avançado de avaliação e terapêutica compreendido na tabela subjacente.

Tabela 6 – Avaliação Avançada e Terapêutica	
Procedimento	Observações
a) Cristalóides	Se PAM < 65 mmHg ou lactato \geq 2 mmol/l e resposta a fluídos
b) Noradrenalina	Para manter PAM > 65mmHg preferencialmente após correção volémica;
c) Cateter Arterial	Se PAM < 65 mmHg ou necessidade de vasopressores após o algoritmo básico
d) Cateter Venoso Central	Se for necessário vasopressor
e) Ventilação mecânica	Se persistência de hipoxemia, hiperlactacidemia, esforço respiratório ou saturação de oxigénio do sangue venoso central baixa (SvcO ₂ < 65%)
f) Dobutamina	Se manutenção de hipoperfusão ou hipoxia tecidular, disfunção cardíaca ou ausência de resposta a fluídos
g) Transfusão	Se valor de hemoglobina \leq 7,0 g/dl, sendo de admitir valores mais elevados em populações selecionadas
h) Corticosteróides	Se hipotensão (PAM < 65 mmHg) refratária a fluidoterapia e vasopressores
i) Reavaliação gasometria	Para avaliação de depuração de lactato
j) Controlo do foco séptico	Nas primeiras 6 horas

(adaptado de Norma 010/2017 – DGS)

ESTABILIZAÇÃO HEMODINÂMICA AVANÇADA

O algoritmo avançado expresso na tabela anterior tem como objectivo maximizar o aporte de oxigénio aos tecidos periféricos, sendo para isso imperativo a normalização da pressão arterial média (PAM). Existem vários métodos farmacológicos para reverter a hipotensão característica do choque séptico, que são utilizados sequencialmente.

Fluidoterapia

A primeira atitude terapêutica prende-se com a administração de fluidos. Estudos realizados há mais de uma década afirmavam que a mortalidade dos doentes em choque séptico era menor se estes fossem tratados nas primeiras seis horas com protocolos de fluidoterapia endovenosa agressiva (60 a 80 mL/kg). Estudos mais recentes discordam, pois concluíram que os doentes

submetidos a protocolos de fluidoterapia agressiva tinham maior incidência de lesão renal aguda e maior necessidade de terapêuticas de substituição renal.¹⁴

A principal característica do choque séptico é a vasodilatação sistémica com diferentes graus de hipovolémia, que é potenciada pelo fenómeno de fuga capilar. Consequentemente, a fluidoterapia continuada e exagerada irá conduzir o fluido intravascular para o espaço intersticial, provocando edema e uma pior oxigenação tecidual.¹⁵ Existe cada vez mais literatura a apoiar uma fluidoterapia mais selectiva (30 mL/kg), de preferência cristalóides, em detrimento de colóides.¹⁶

Vasopressores

Se a hipotensão persistir apesar da fluidoterapia, recorre-se à terapêutica vasopressora. Os vasopressores catecolaminérgicos: noradrenalina, adrenalina e dopamina, são os mais utilizados para reverter a hipotensão arterial no choque séptico.

A **noradrenalina** actua nos receptores adrenérgicos, tendo um efeito vasoconstritor arterial e venoso após ligação aos receptores α_1 e α_2 vasculares. Já a activação dos receptores β_1 cardíacos leva a efeitos inotrópico e cronotrópico positivos. Estas propriedades fazem actualmente da noradrenalina um dos principais agentes na terapêutica do choque séptico.¹⁷

A **dopamina** é também uma catecolamina endógena, cujas acções farmacológicas são dose-dependentes. Em baixas doses (inferiores a 3 $\mu\text{g/kg/min}$), actua somente nos receptores dopaminérgicos, com vasodilatação das arteríolas renais, optimizando a perfusão renal e a diurese. Em doses moderadas (entre 3 a 5 $\mu\text{g/kg/min}$), actua predominantemente dos receptores β_1 -adrenérgicos, com efeito inotrópico positivo. Em doses mais elevadas (superiores a 5 $\mu\text{g/kg/min}$) tem uma acção maioritariamente α -adrenérgica, com vasoconstrição periférica.¹⁸ Graças a este último efeito, a dopamina foi até aos anos 2000 recomendada como o vasopressor de primeira linha no tratamento do choque séptico, numa dose máxima de até 25 $\mu\text{g/kg/min}$.¹⁹ A noradrenalina é um vasopressor mais potente que a dopamina, mas era considerada até então menos segura, devido ao facto de poder provocar vasoconstrição excessiva e hipoperfusão de órgãos.²⁰ Contudo, estudos subsequentes vieram demonstrar que doses entre 0.2 a 5.0 $\mu\text{g/kg/min}$ de noradrenalina associavam-se a menor incidência de efeitos adversos, incluindo o aparecimento de arritmias e taquicardia, comparativamente à dopamina.²¹ Quanto a taxas de mortalidade, verificou-se que não existe diferença significativa entre pacientes tratados com noradrenalina ou dopamina no choque séptico.²²

Quanto à **adrenalina** trata-se de uma catecolamina endógena agonista dos receptores α e β_1 -adrenérgicos, com acções vasopressora e inotrópica respectivamente. No entanto, esta também activa os receptores β_2 no músculo esquelético, levando a vasodilatação local. Assim, a

resistência vascular periférica pode diminuir, o que explica a redução da pressão arterial diastólica após administração desta catecolamina. Por este motivo, a adrenalina não é considerada vasopressor de primeira linha no tratamento do choque séptico, já que também está associada a efeitos metabólicos peyorativos, como acidose láctica, por estimulação dos receptores β_2 -adrenérgicos.²³ Além disso, a adrenalina tem efeitos prejudiciais na circulação esplâncnica, nomeadamente isquémia, por redistribuição do fluxo sanguíneo para fora deste território. Contudo, apesar da maior incidência de efeitos adversos, a taxa de mortalidade é sobreponível à dos doentes que são medicados com noradrenalina, o que justifica a continuação do uso de adrenalina, especialmente em países em vias de desenvolvimento, uma vez que o seu custo é significativamente menor em comparação com a noradrenalina.²⁴

A **fenilefrina** é outro vasopressor agonista dos receptores α_1 -adrenérgicos, que eleva a pressão arterial pelo aumento da resistência arterial periférica. O seu efeito é dose-dependente, e em doses que rondam os 3 $\mu\text{g/kg/min}$, a fenilefrina aumenta a pressão arterial média, sem comprometer a perfusão gastrointestinal e hepato-esplâncnica, o que contraria as conclusões de trabalhos anteriores.^{25 26} Porém, verificou-se que este vasopressor é menos eficaz do que a noradrenalina a reverter a hipotensão arterial atribuída ao choque séptico.²⁷ Deste modo, a fenilefrina é utilizada em última linha, quando outros fármacos são ineficazes, ou quando o doente apresenta taquiarritmias associadas a vasopressores com acção β -adrenérgica.²⁸

Uma outra classe de vasopressores diz respeito aos análogos da **vasopressina** ou hormona anti-diurética (ADH), que aumentam a pressão arterial pela acção vasoconstritora nos receptores V1a (AVPR1a) no músculo liso vascular. Para além disso, estimulam a libertação de corticotrofina (ACTH) e cortisol através da acção nos receptores V1b (AVPR1b) e por último, têm um efeito anti-diurético ao ligarem-se aos receptores V2 (AVPR2).

Em condições normais, a vasopressina, cujos valores basais variam entre 1 e 4 pg/mL , é libertada em resposta à hiperosmolaridade do fluido extracelular, passando para níveis entre 10 a 20 pg/mL . Em caso de hipotensão arterial, a sua concentração ascende para 100 a 500 pg/mL .²⁹

Está comprovado que as endotoxinas estimulam a secreção de vasopressina, o que explica o aumento da sua concentração na sépsis precoce. Porém, na transição para o choque séptico, assiste-se a um decréscimo da sua concentração, que constitui um défice relativo, pois esta não sobe para além dos 30 pg/mL , um valor manifestamente reduzido face à magnitude clínica do choque séptico.³⁰ Desconhece-se ao certo a explicação para a concentração deficitária de vasopressina, tendo sido proposto que poderá estar relacionada com a depleção de reservas desta hormona na hipófise posterior.³¹

O certo é que níveis de vasopressina inapropriadamente baixos contribuem para a hipotensão persistente. Por essa razão, foi estudado o efeito da administração exógena de vasopressina no choque séptico e concluiu-se que a infusão desta substância aumenta a pressão arterial sistólica, através da vasoconstrição periférica, permitindo reduzir as necessidades de catecolaminas. Outro efeito positivo é a melhoria do funcionamento renal, que compreende um aumento do débito urinário e da depuração de creatinina, bem como uma menor utilização de terapêuticas de substituição renal.³²

Todavia, apesar de aumentar a resistência vascular periférica, a vasopressina reduz o volume sistólico e a frequência cardíaca, possivelmente através da resposta do reflexo barorreceptor. Por conseguinte, o débito cardíaco também diminui, o que se traduz numa menor perfusão coronária, cerebral, mesentérica e cutânea, que propicia a isquémia nestes territórios. Num estudo efectuado em 2003, 30% dos doentes em choque séptico que receberam vasopressina desenvolveram lesões isquémicas cutâneas, a maioria das quais na porção distal dos membros e na língua.³³ Deste modo, o perfil de segurança da vasopressina tem sido posto em causa, levando inclusivamente a que países como a França não utilizem esta substância intravenosamente.^{34 35}

Sabe-se que doses reduzidas de vasopressina (0.01 a 0.04 U/min) são eficazes em 85% das hipotensões arteriais resistentes à noradrenalina. Contudo, a descontinuação desta substância dá origem a hipotensão “*rebound*”, que requer nova administração de vasopressina ou subida da dose de catecolaminas.

Para contornar este problema, utiliza-se **terlipressina** que é um análogo sintético da vasopressina, mas mais vantajoso que esta, na medida em que é mais selectiva para os receptores V1a e possui uma maior semi-vida.³⁶ A administração de 1 a 2 mg de terlipressina resulta num aumento progressivo da PAM, que se mantém durante pelo menos cinco horas,³⁷ havendo menor probabilidade de se verificar hipotensão “*rebound*”.

Independentemente do vasopressor escolhido, está preconizado que o mesmo seja usado de forma a manter uma pressão venosa central de 8 a 12 mmHg e uma PAM superior a 65 mmHg.³⁸

Inotrópicos

Se a hipotensão não for revertida com recurso a vasopressores, tentam-se inotrópicos, que podem ser administrados conjuntamente com vasopressores, perante casos de resistência a catecolaminas, hipoperfusão tecidual ou disfunção cardíaca com baixo débito.³⁹

A dobutamina, catecolamina sintética com propriedades β_1 -adrenérgicas, é o principal inotrópico utilizado no choque séptico. O seu uso em conjunto com a noradrenalina possibilita uma

diminuição significativa da concentração de lactato.⁴⁰ Já a utilização concomitante de terlipressina com dobutamina permite reduzir as necessidades de noradrenalina.⁴¹

No entanto, altas doses de dobutamina resultam em taquiarritmias e num aumento das necessidades miocárdicas de oxigénio. Nos doentes cuja administração de 5 µg/kg/min de dobutamina não é eficaz, é sugerida a utilização de levosimendan. Este inotrópico aumenta a contracção miocárdica, porque potencia a sensibilização dos cardiomiócitos ao cálcio intracelular. Parece ser mais eficaz do que a dobutamina relativamente aos parâmetros hemodinâmicos, na medida em que aumenta a fracção de ejeção do ventrículo esquerdo e diminui a concentração de lactato.⁴² Contudo, existem estudos que concluem que o levosimendan não tem um efeito benéfico no SOFA ou na mortalidade, associando-se a um aumento do risco de taquiarritmias e a uma maior necessidade de noradrenalina. Por estas razões, o levosimendan não é utilizado nos Estados Unidos da América.⁴³

Existem outros inotrópicos que poderão eventualmente ser utilizados na falência de vasopressores, como a milrinona ou a isoprenalina, mas não existem estudos suficientemente conclusivos relativamente ao seu uso no choque séptico.

Corticosteróides

Caso os inotrópicos não surtam efeito, o algoritmo de suporte avançado de avaliação e terapêutica da VVS prevê o recurso a corticosteróides. Estes devem ser administrados em doentes cuja PAM se mantém abaixo dos 65 mmHg, após utilização sem sucesso de fluidoterapia, vasopressores e inotrópicos em doses elevadas. O corticóide mais usado é a hidrocortisona endovenosa (em doses que rondam os 200 a 300 mg/dia) com resultados desanimadores. Alguns estudos indicam que a hidrocortisona permite diminuir as doses de vasopressores, mas não mostram redução nas taxas de mortalidade.⁴⁴

LIMITAÇÕES DA VIA VERDE DA SÉPSIS

O protocolo VVS é fruto de estudos científicos pormenorizados e baseados na evidência, que reconhecem a utilidade de cada um dos procedimentos que integram o protocolo. Os seus objectivos visam otimizar os recursos disponíveis e melhorar a sobrevida dos doentes, através de uma avaliação pragmática e de uma terapêutica precoce. Contudo, sabe-se que a aplicação de um protocolo clínico em meio hospitalar acarreta algumas dificuldades, nomeadamente por se tratar de um processo moroso, que exige a colaboração de várias entidades.

Este protocolo em particular tem inerente algumas desvantagens, que podem inclusivamente pôr em causa a sua correcta execução nos hospitais portugueses. A primeira prende-se com a necessidade de formação dos profissionais de saúde. Seja através de cursos formativos, exposição de cartazes ou de outro tipo de brochuras informativas, sabe-se que os mecanismos organizacionais dos serviços nas instituições de saúde nem sempre permitem um fácil acesso à divulgação deste tipo de iniciativas. Por outro lado, existe a necessidade de treino para uma maior familiarização com o protocolo, o que nem sempre é concretizável face ao grande volume de trabalho que é disposto diariamente em cada profissional de saúde. Assim existe pouca margem de manobra para a realização de simulações ou mesmo reuniões em que o protocolo possa ser debatido e lembrado aos profissionais de saúde. Uma outra desvantagem relaciona-se com o facto de o protocolo ser sequencial, isto é, para a execução do passo seguinte é necessário o cumprimento do passo anterior. Como qualquer cadeia de eventos, basta um dos elos ser incorrectamente concretizado, para que o resultado global seja menos favorável. Neste caso, uma terapêutica eficaz (passos 3 e 4 do protocolo) está dependente de uma identificação correta e precoce dos doentes em sépsis/choque séptico (passos 1 e 2 do protocolo). Sabendo que a identificação de casos suspeitos é feita durante a triagem de Manchester, e que a mesma está a cargo de enfermeiros, se estes não sinalizarem os doentes, a via verde poderá não ser executada pelos médicos.

IMPLANTAÇÃO DA VIA VERDE DA SÉPSIS EM PORTUGAL

Um único estudo até à data avaliou a metodologia de implementação e o grau de execução do protocolo VVS em hospitais portugueses.⁴⁵ O mesmo foi conduzido em 2013 no SU do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), no distrito de Castelo Branco e no SU do Hospital Sousa Martins, no distrito da Guarda.

Verificou-se que a maioria dos parâmetros analisados ficaram aquém das expectativas. Após a implementação da VVS, o número de casos de sépsis adquirida na comunidade aumentou, comparativamente com o número de casos do mês anterior ao da implementação do protocolo. Contudo, a identificação de sépsis foi diminuindo ao longo do tempo, tendo estabilizado 6 meses após a implementação do mesmo. O aumento inicial poderá ser explicado por uma sobrevalorização da suspeição de casos de sépsis, provavelmente devido a uma tentativa de adesão inicial ao algoritmo da VVS.

A maioria dos profissionais de saúde do CHCB que afirmou nunca ter ativado a VVS, confessa que a razão pela qual isso não aconteceu prende-se com a não suspeita de sépsis na Triagem de Manchester. Este resultado sugere que o não reconhecimento de sépsis no momento da triagem

de Manchester constitui de facto uma barreira para o tratamento da sépsis, agravando o prognóstico dos doentes.

Após a implementação da VVS, houve uma melhoria significativa nos tempos médios de realização das medições de lactato e de colheita de hemoculturas, mas que ainda assim era superior aos 15 minutos e aos 60 minutos que são respectivamente recomendados na norma.

Por último, após a implementação do protocolo VVS, e sobretudo nos casos em que este foi activado, observou-se uma acentuada diminuição da mortalidade, o que comprova a sua eficácia.

A autora do estudo sugere a realização de formações, dirigidas a médicos e, em especial, a enfermeiros que trabalham em SU, que visem o reconhecimento precoce dos sinais e sintomas de sépsis, uma vez que, quanto mais precocemente a patologia é identificada e tratada, melhor o prognóstico para o doente. Reforça ainda que estas sessões formativas devem ter uma periodicidade semestral, baseando-se na queda acentuada do número de casos de sépsis reconhecidos, 6 meses após o início da execução do protocolo.

CONCLUSÃO

O protocolo da VVS veio dar resposta à necessidade de controlar o grave problema de saúde pública que constitui a sépsis. O choque séptico é a forma mais grave de sépsis e acarreta uma mortalidade preocupante de quase 50%. O rápido reconhecimento desta patologia e a célere terapêutica com antibióticos, fluidoterapia e vasopressores é mandatória para uma adequada estabilização hemodinâmica.

Actualmente, preconiza-se uma fluidoterapia mais restritiva com cristalóides e o uso de noradrenalina, como vasopressor de primeira linha na hipotensão refractária a fluidos. Se a terapêutica vasopressora não for eficaz, o algoritmo avançado de avaliação e terapêutica da VVS recomenda o uso de inotrópicos, nomeadamente dobutamina. Contudo, em última análise, a selecção de um vasopressor ou inotrópico prende-se essencialmente com a experiência do clínico no manuseamento dos fármacos, bem como na resposta individual do paciente aos mesmos.

Em último lugar, tentam-se os corticosteróides, tendo estes resultados desanimadores.

Como em todos os protocolos que entram em vigor num serviço hospitalar, a adesão a estes pode envolver algumas limitações, que são passíveis de ser ultrapassadas com maior divulgação e formação adequada dos profissionais de saúde.

AGRADECIMENTOS

À Mariana, a quem a saúde faltou e a medicina falhou.

Agradeço à minha família, amigos, colegas e professores que me acompanharam e apoiaram durante o meu percurso académico.

Um agradecimento especial à Dra. Sandra Pereira e à Dra. Anabela Oliveira por terem revisto o trabalho com todo o cuidado e pelas sugestões que aperfeiçoaram o mesmo.

ANEXO

Protocolo Via Verde da Sépsis



BIBLIOGRAFIA

- 1 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8):801-810
- 2 Comstedt P, Storgaard M, Lassen AT (2009) The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 17:67
- 3 Jones AE, Trzeciak S, Kline JA (2009) The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Critical care medicine* 37(5):1649-1654
- 4 Gupta RG, Hartigan SM, Kashiouris MG, Sessler CN, Bearman GML (2015) Early goal-directed resuscitation of patients with septic shock: current evidence and future directions. *Crit Care* 19(1):286
- 5 Thooft A, Favory R, Salgado DR, Taccone FS, Donadello K, De Backer D, Creteur J, Vincent JL (2011) Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care* 15(5):R222
- 6 Corrêa TD, Rocha LL, Pessoa CMS, Silva E, Assuncao MSC (2015) Fluid therapy for septic shock resuscitation: which fluid should be used? *Einstein (São Paulo)* 13(3):462-468
- 7 Katzung B, Masters S, Trevor A (2012) *Basic & Clinical Pharmacology*, 12th edition, McGraw-Hill, p 325
- 8 Munford R (2015) Severe Sepsis and Septic Shock. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S et al (eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th edition, McGraw-Hill, pp 1751-1759
- 9 Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M (2003) The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348:1546-1554
- 10 Gonçalves-Pereira J, Pereira JM, Ribeiro O, Baptista JP, Froes F, Paiva JA (2014) Impact of infection on admission and of the process of care on mortality of patients admitted to the Intensive Care Unit: the INFAUCI study. *Clin Microbiol Infect* 20(12):1308-1315
- 11 Burrell AR, McLaws ML, Fullick M, Sullivan RB, Sindhusake D (2016) SEPSIS KILLS: early intervention saves lives. *Med J Aust* 204(2):73
- 12 Direcção Geral da Saúde, Criação e Implementação da Via Verde de Sépsis, Circular Normativa nº 01/DQS/DQCO de 06/01/2010
- 13 Direcção Geral da Saúde, Via Verde Sépsis no Adulto, Norma nº 010/2016 de 30/09/2016, actualizada a 16/05/2017
- 14 ProCess Investigators, Yealy DM, Kellum JA et al (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370(18):1683-1693
- 15 Hariyanto H, Yahya CQ, Widiastuti M, Wibowo P, Tampubolon OE (2017) Fluids and sepsis: changing the paradigm of fluid therapy: a case report. *J Med Case Rep* 11:30
- 16 Adams C, Tucker C, Allen B, McRae A, Balazh J, Horst S, et al (2017) Disparities in hemodynamic resuscitation of the obese critically ill septic shock patient. *J Crit Care* 37:219-223
- 17 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock:2016 *Intensive Care Med* 43(3):304-377
- 18 Beck GCh, Brinkkoetter P, Hanusch C et al (2004) Clinical review: immunomodulatory effects of dopamine in general inflammation. *Crit Care* 8(6):485-491

- 19 Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F (1993) Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock. *Chest* 103(6):1826–1831
- 20 Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X (2000) Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 28(8):2758–2765
- 21 Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A (2015) Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 10(8):e0129305
- 22 De Backer D, Biston P, Devriendt J et al (2010) Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 362(9):779–789
- 23 Day NP, Phu NH, Bethell DP et al (1996) The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet* 348(9022):219–223
- 24 Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A et al (2008) A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 34(12):2226–2234
- 25 Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, Parrillo JE (2004) Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32(11 Suppl):S455–S465.
- 26 Reinelt H, Radermacher P, Kiefer P, Fischer G, Wachter U, Vogt J, Georgieff M (1999) Impact of exogenous beta-adrenergic receptor stimulation on hepatosplanchnic oxygen kinetics and metabolic activity in septic shock. *Crit Care Med*, 27:325–331.
- 27 Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Laderchi A, et al (2008) Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. *Crit Care* 12(6):R143
- 28 Oba Y, Lone NA (2014) Mortality benefit of vasopressor and inotropic agents in septic shock: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care* 29(5):706–710
- 29 Russell JA, Walley KR (2010) Vasopressin and Its Immune Effects in Septic Shock. *J Innate Immun* 2:446–460
- 30 Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D (2003) Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 31(6):1752–1758
- 31 Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR (2002) Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 96(3):576–582
- 32 Malay MB, Ashton RC, Landry DW, Townsend RN (1999) Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 47(4):699–703
- 33 Dunser MW, Mayr AJ, Tur A et al (2003) Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamineresistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med* 31(5):1394–1398
- 34 Adrie C, Monchi M (2009) Vasopressine et choc septique. *Réanimation* 18:323–327
- 35 Lauzier F, Levy B, Lamarre P, Lesur O (2006) Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 32(11):1782–1789
- 36 Katzung B, Masters S, Trevor A (2012) *Basic & Clinical Pharmacology*, 12th edition, McGraw-Hill, pp 303
- 37 O'Brien A, Clapp L, Singer M (2002) Terlipressin for norepinephrineresistant septic shock. *Lancet* 359(9313):1209–1210

-
- 38 Mahapatra S, Heffner AC (2017) Shock, Septic (Sepsis) In: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- 39 Annane D, Vignon P, Renault A et al (2007) Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 370(9588):676–684
- 40 Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, Yang Y, Zheng RQ (2002) Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin* 23(7):654–658
- 41 Morelli A, Ertmer C, Lange M et al (2008) Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study. *Br J Anaesth* 100(4):494–503
- 42 Morelli A, De Castro S, Teboul JL et al (2005) Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 31(5):638–644
- 43 Gordon AC, Perkins GD, Singer M et al (2016) Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med* 375:1638-1648
- 44 Safety and Efficacy of Corticosteroids for the Treatment of Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis
- 45 Palricas Costa AR (2013), Avaliação dos meios de implementação da Via Verde de Sepsis em hospitais portugueses - Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina, Universidade da Beira Interior